

Diabetes Typ 2: Hit early – hit hard

Mit der richtigen Kombination zum Ziel

Bei Typ-2-Diabetes stiftet die Fülle immer neuer Präparate nicht selten Verwirrung. An den Medidays 2015 in Zürich wurden wichtige Kriterien für die Wahl des Behandlungsziels und die richtige Wahl der Antidiabetika vorgestellt.

Halid Bas

Aus epidemiologischen Untersuchungen sei bekannt, dass das Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) und die Mortalität schon ab einem HbA_{1c}-Wert von 5,2 bis 5,3 Prozent ansteigen (1), erklärte Dr. med. Philipp A. Gerber, Klinik für Endokrinologie, Diabetolo-

gie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich. In der Praxis erreicht man solche tiefen HbA_{1c}-Werte auch durch intensiviertere Behandlung nicht. In der ACCORD-Studie lag das HbA_{1c} in der intensivierten Gruppe bei 6,5 und in der Gruppe mit Standardtherapie bei 7,5 Prozent (2).

Hauptergebnis war aber die Beobachtung, dass die Mortalität unter intensiverer Therapie erhöht war. Ursache waren die drei- bis viermal häufigeren Hypoglykämien. Diese rufen eine adrenerge Reaktion hervor, welche zu rhythmogenen Herzstörungen und beim häufig vorgeschädigten kardiovaskulären System zum plötzlichen Herztod führen kann. «Wir stehen in der Diabetesbehandlung also vor dem Dilemma, dass ein höheres HbA_{1c} mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität und einer erhöhten Gesamtmortalität einhergeht, eine intensiviertere Therapie aber die beiden Risiken ebenfalls erhöht», bilanzierte Gerber.

In der ACCORD-Studie fiel auch auf, dass die Patienten unter intensiverer Therapie eine schlechtere Hypoglykämiewahrnehmung hatten (3). Bekannt ist zudem, dass die Hypoglykämiewahrnehmung mit dem Alter abnimmt. Neueste Analysen der ACCORD-Studien haben gezeigt, dass diejenigen Patienten mit einem relativ hohen HbA_{1c} bei gleichzeitig eher tiefen Nüchternblutzuckerwerten die höchste Mortalitätsrate hatten, also für Hypoglykämien besonders gefährdet waren (4).

Für die Festlegung der Zielwerte ist auch das sogenannte Glukosegedächtnis von Bedeutung. Danach spielt es keine Rolle, ob die hohe Glukoseexposition früh oder spät im Krankheitsverlauf auftritt – es geht um die akkumulierte Zeit mit erhöhter Glykämie (5). Dies gilt für Retinopathie, Neuropathie und auch Nephropathie. Damit lässt sich rechtfertigen, in der frühen Krankheitsphase intensiv zu therapieren, um das HbA_{1c} sehr deutlich zu senken, um dann später, wenn das Hypoglykämierisiko ansteigt, ein weniger aggressives Therapieziel zu verfolgen («Hit early – hit hard»-Strategie). Gemäss Guidelines bedeutet dies:

- ❖ grundsätzliches Ziel: HbA_{1c} < 7 %
- ❖ eventuell tieferes Ziel (z.B. HbA_{1c} 6,0–6,5%) möglich
- ❖ eventuell höheres Ziel (z.B. HbA_{1c} 7,5–8,0%) nötig.

Faktoren, die für die Festlegung der Therapieziele wichtig sind, zeigt *Kasten 1*.

Sinnvolle Kombinationen aus-suchen, nicht sinnvolle vermeiden

In den aktuellen ADA/EASD-Guidelines gehe die Empfehlung dahin, bis zu maximal drei Antidiabetika einzusetzen (6), erklärte Prof. Dr. med. Peter Wiesli, Leitender Arzt Endokrinologie, Kantonsspital Frauenfeld. Immer sollte die Wahl der Therapie patientenzentriert erfolgen (7). Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) hält ein für die Praxis formuliertes Papier zur Therapie des Typ-2-Diabetes auf ihrer Homepage bereit (8).

Bei der heutigen Fülle von Antidiabetika (*Kasten 2*) ist es nicht immer einfach, sinnvolle Kombinationen auszuwählen und nicht sinnvolle zu vermeiden. Hierbei gilt:

- ❖ Verboten sind Kombinationen von Substanzen aus der gleichen Wir-

MERKSÄTZE

- ❖ Ein höherer HbA_{1c}-Wert geht mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität und einer höheren Gesamtmortalität einher, eine intensiviertere Therapie erhöht jedoch die beiden Risiken ebenfalls.
- ❖ Grundsätzliches Behandlungsziel ist ein HbA_{1c} < 7 Prozent, tiefere Ziele (z.B. HbA_{1c} 6,0–6,5%) sind je nach Alter und Risikokonstellation möglich, höhere Ziele (z.B. HbA_{1c} 7,5–8,0%) im Alter oder bei hohem Hypoglykämierisiko nötig.
- ❖ Im Regelfall sollten maximal drei Antidiabetika gleichzeitig eingesetzt werden.
- ❖ Bei Beginn einer Therapie mit einem Basalinsulin muss die Medikationsverordnung revidiert werden: Pioglitazon soll abgesetzt werden, bei Metformin kann im Verlauf ein Absetzversuch erfolgen.
- ❖ Bei unbefriedigender Einstellung bieten neuere Wirkstoffklassen (SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Analoga) zusätzliche Therapieoptionen.

Kasten 1:

Faktoren für die Festlegung der Behandlungsziele bei Typ-2-Diabetes

	HbA _{1c} -Ziel tiefer	HbA _{1c} -Ziel höher
Motivation, Adhärenz	hoch	tief
Hypoglykämierisiko	tief	hoch
Krankheitsdauer	kurz	lang
Lebenserwartung	lang	kurz
wichtige Komorbiditäten	wenige	schwere
vaskuläre Komplikationen	wenige	schwere
Ressourcen, Support	gut	limitiert

Kasten 2:

Therapie des Typ-2-Diabetes: Die Palette wird immer grösser

Wirksubstanz	Präparatname	Kombination mit Metformin
DPP-4-Hemmer:		
Alogliptin	Vipidia®	Vipdomet®
Linagliptin	Trajenta®	Jentaduetto®
Saxagliptin	Onglyza®	Kombiglyze® XR
Sitagliptin®	Januvia®, Xelevia®	Janumet®, Velmetia®
Vildagliptin®	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylharnstoff der Wahl*:		
Gliclazid	Diamicron® oder Generika	
Glinid (Alternative anstelle Sulfonylharnstoff)*:		
Repaglinid	NovoNorm® oder Generika	
Insulinanaloga, lang wirksam:		
Degludec	Tresiba®	
Detemir	Levemir®	
Glargin	Lantus®	
– Glargin 300	Toujeo®	
– Glargin-Biosimilar	Abasaglar®	
Insulinanaloga, Mischinsuline:		
Lispro	Humalog® Mix	
Aspart	NovoMix®	
Degludec/Aspart	Ryzodeg®	
Insulinanaloga, kurz wirksam:		
Lispro	Humalog®	
Aspart	NovoRapid®	
Glulisin	Apidra®	
Thiazolidindione:		
Pioglitazon	Actos® oder Generika	Competact®
SGLT-2-Hemmer:		
Canagliflozin	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo®
Empagliflozin	Jardiance®	
GLP-1-Analoga:		
Albiglutid	Eperzan® (1 × pro Woche)	
Dulaglutid	Trulicity® (1 × pro Woche)	
Exenatid	Byetta® (2 × täglich)	
– Exenatid für Depotinjektion	Bydureon® (1 × pro Woche)	
Liraglutid®	Victoza® (1 × täglich)	
– in Kombination mit Insulin	Xultophy® (1 × täglich)	
Degludec (IDegLira)		

* Erklärung siehe Text.

DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; SGLT-2: Natrium («Sodium-»)Glukose-Kotransporter 2; GLP-1: «glucagon-like peptide 1»

kungsklasse, also DPP-4-Hemmer miteinander oder Sulfonylharnstoffe und Glinide.

- ❖ Pathophysiologisch nicht sinnvoll ist die Kombination von (oralen) DPP-4-Hemmern und (injizierten) GLP-1-Analoga sowie von Sulfonylharnstoffen und Basis/Bolus-Mischinsulin.
- ❖ Bei gewissen neuen Wirkstoffklassen (SGLT-2-Hemmer, DPP-4-Hemmer, GLP-1-Analoga) muss die Kassenzulässigkeit von Kombinationen im Einzelnen abgeklärt werden. Hier sind die Bestimmungen im Fluss.

Wann kommt beim Typ-2-Diabetes eine Insulintherapie in Betracht?

Wiesli nannte die Situation, wenn mit zwei, allenfalls drei oralen Antidiabetika das HbA_{1c} nicht in den Zielbereich gebracht werden kann. Dann ist es sinnvoll, ein Basalinsulin zur Injektion vor dem Zubettgehen zu verschreiben. Dies erfolgt meist in Kombination mit einer oralen Therapie. Seinerzeit hatte die Meldung eines möglicherweise erhöhten Blasenkrebsrisikos unter langfristiger Therapie mit Pioglitazon für Aufsehen gesorgt (6). Pioglitazon sollte spätestens mit Beginn von Insulininjektionen abgesetzt werden, um eine Flüssigkeitsretention zu vermeiden, mahnte Wiesli. «Nicht alle Sulfonylharnstoffe sind gleich, es sollten nur solche ohne aktive Metaboliten eingesetzt werden», sagte der Referent. Der Sulfonylharnstoff der Wahl ist daher Gliclazid, eine Alternative ist das Glinid Repaglinid. Eine Kombination mit einem Basalinsulin ist in beiden Fällen möglich, nicht jedoch mit einem Mischinsulin oder einer Basis-Bolus-Insulintherapie. Die Kombination von Basalinsulin und DPP-4-Hemmer ist sinnvoll, nicht jedoch diejenige mit Mischinsulin oder Basis-Bolus-Insulinen. So konnte eine Studie mit Sitagliptin und intensiv titriertem Insulin Glargin zeigen, dass die Kombination zu einem tieferen HbA_{1c}, tieferen Nüchternblutzuckerwerten, weniger Insulinbedarf und weniger Hypoglykämien führte (7). Werden Patienten mit Typ-2-Diabetes auf ein Mischinsulin oder eine Basis-Bolus-Insulintherapie umgestellt, kann Metformin weitergegeben oder ein Absetzversuch durchgeführt werden. Alle anderen oralen Antidiabetika sind abzusetzen. Als sekundäre Ergänzung kommt jedoch bei Spezialfällen (pro-

blematisches Körpergewicht) die Verordnung eines SGLT-2-Hemmers in Betracht. Die Wirkung der SGLT-2-Hemmer ist insulinunabhängig, also auch bei Insulinmangel oder Insulinresistenz gegeben.

Neue Kombinationen bei unbefriedigender Einstellung

Bei ungenügender Einstellung trotz hoher Insulindosen ist die Kombination mit Metformin sinnvoll und gebräuchlich. Wie eine Studie mit Dapagliflozin nahelegt, kann in dieser Situation auch mit der Zugabe von SGLT-2-Hemmern eine bessere Stoffwechseleinstellung erzielt werden (11). Über zwei Jahre bewirkte Dapagliflozin eine bessere Glykämiekontrolle, stabilisierte die Insulindosis und führte zu einem Gewichtsverlust, ohne dass es zu häufigeren Hypoglykämien kam. Allerdings wurden vermehrte Genitalinfektionen und Harnwegsinfekte beobachtet – eine bekannte Nebenwirkung der SGLT-2-Hemmer. Als seltene, aber gefährliche Nebenwirkung unter SGLT-2-Hemmern sind Fälle von euglykämischer Ketoazidose beobachtet worden. Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Kussmaulatemung, Bauchschmerzen und Verschlechterung des Allgemeinzustands. Die Störung ist nicht immer leicht zu erkennen, da der Blutzuckerspiegel normal ist; bei Verdacht muss in Urin oder Blut nach Ketokörpern gesucht werden. Die euglykämische Ketoazidose unter SGLT-2-Hemmern betraf überwiegend Typ-1-Diabetiker (bei denen diese Wirkstoffe nicht indiziert sind), aber auch einige Typ-2-Diabetiker. Wichtige Risikofaktoren sind schlechte

Insulinsekretion oder das Absetzen einer Insulintherapie.

Bei den GLP-1-Analoga ist die Palette ebenfalls grösser geworden (*Kasten 2*). In Kombination mit einem Basalinsulin lässt sich eine bessere HbA_{1c}-Senkung ohne Gewichtszunahme und ohne vermehrte Hypoglykämien erzielen, was auch für das Kombinationspräparat von Insulin Degludec mit Liraglutid (IDegLira) nachgewiesen wurde (12). Eine andere Möglichkeit ist die Kombination eines Basalinsulins mit einem kurz wirksamen GLP-1-Analoga, zum Beispiel Exenatid, anstatt eines kurz wirksamen Insulins als Bolus (13). Neuerdings gibt es auch die Option, das lang wirksame GLP-1-Analoga Dulaglutid mit einmal wöchentlicher Injektion anstelle eines einmal täglichen Basalinsulins einzusetzen und mit postprandialem Insulin Lispro zu kombinieren (14). Vorteile sind bessere HbA_{1c}-Werte, weniger Hypoglykämien und weniger Gewichtszunahme. ❖

Halid Bas

Quellen: Vorträge von Dr. med. Philipp A. Gerber und Prof. Dr. med. Peter Wiesli an den Medidays 2015, 3. September 2015 in Zürich.

Literatur:

1. Selvin E et al.: Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 800–811.
2. Gerstein HC et al.: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
3. Seaquist ER et al.: The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 409–414.
4. Hempe JM et al.: The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 1067–1074.
5. Orchard TJ et al.: Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycemic threshold revisited. *Arch Intern Med* 1997; 157(16): 1851–1856.
6. Inzucchi S et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.
7. Standards of medical care in diabetes. 2015; 38 (Supplement 1): freely accessible online at care.diabetesjournals.org.
8. www.sgdsd.ch/fileadmin/files/dokumente/Therapie_des_typ2_Diabetes.pdf.
9. Lewis JD et al.: Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 916–922.
10. Mathieu C et al.: A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther* 2015; 6(2): 127–142.
11. Wilding JP et al.: Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 124–136.
12. Buse JB et al.: Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37(11): 2926–2933.
13. Diamant M et al.: Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2763–2773.
14. Blonde L et al.: Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385(9982): 2057–2066.